

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All				Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input checked="" type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input checked="" type="checkbox"/> Send Results	<input checked="" type="checkbox"/> Display Selected	Free

1. ☐ 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015954561

WPI Acc No: 2004-112402/200412

XRAM Acc No: C04-046049

Liquid agent for internal use comprises vitamin B1 blended with cyclodextrin to stabilize vitamin B1

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2003146880	A	20030521	JP 2001343377	A	20011108	200412 B

Priority Applications (No Type Date): JP 2001343377 A 20011108

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2003146880	A	8	A61K-031/51	

Abstract (Basic): JP 2003146880 A

NOVELTY - A liquid agent for internal use comprises vitamin B1 blended with cyclodextrin.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for the stabilization of vitamin B1 in a liquid agent for internal use, comprising blending cyclodextrin with the liquid agent.

USE - The method is used for stabilizing vitamin B1 in a liquid agent for internal use.

ADVANTAGE - The vitamin B1 in the liquid agent is efficiently stabilized by blending beta-cyclodextrin.

pp: 8 DwgNo 0/0

Title Terms: LIQUID; AGENT; INTERNAL; COMPRISE; VITAMIN; BLEND;

CYCLODEXTRIN; STABILISED; VITAMIN

Derwent Class: A96; B03; B07

International Patent Class (Main): A61K-031/51

International Patent Class (Additional): A61K-009/08; A61K-047/04;

A61K-047/12; A61K-047/40

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2006 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All				Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input checked="" type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input checked="" type="checkbox"/> Send Results	<input checked="" type="checkbox"/> Display Selected	Free

© 2006 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-38345

(P2000-38345A)

(43) 公開日 平成12年2月8日 (2000. 2. 8)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 35/78	ADD	A 6 1 K 35/78	ADDW 4 C 0 7 6
			C 4 C 0 8 8
9/08		9/08	E
47/30		47/30	J

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平10-205193

(22) 出願日 平成10年7月21日 (1998. 7. 21)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 中野 英樹

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低pHで安定な生薬エキス配合液剤

(57) 【要約】

【課題】 低pHで安定な生薬エキス配合液剤を提供すること。

【解決手段】 pHが2. 2～3. 8において、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール又はポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを配合したことを特徴とする生薬エキス配合液剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】生薬エキス及びポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコールを含有し、pHが2.2～3.8である生薬エキス配合液剤。

【請求項2】生薬エキス、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを含む、pHが2.2～3.8である生薬エキス配合液剤。

【請求項3】生薬エキスがシゴカ及びニクジュヨウのエキスから選ばれる1種又は2種を配合する請求項1又は2記載の生薬エキス配合液剤。

【請求項4】pHが2.2～3.8である生薬エキス配合液剤において、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール又はポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする生薬エキス配合液剤の安定化方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、低pH下で長期間保存しても、沈殿や濁りの生成が起こらない、安定な生薬エキス配合液剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】生薬エキスを配合した内服液剤では、風味、防腐性等からなるべくpHを低く（pH4以下）設定することが望ましいが、pHを低く設定すると経時的に沈殿や濁りなどが生じ易い。

【0003】防止対策としては溶解補助作用を有する高分子や界面活性剤の添加が知られている。例えば界面活性剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体（ニコールHCOなど）が用いられているが、低いpHでは界面活性剤自体が加水分解し、溶解補助作用が減退してしまう。また、特開平8-333268号公報にはカンゾウ抽出物について、特開昭61-210038号公報にはオウレン、カンゾウ及びポリビニルピロリドンについて、さらに特開昭61-268627及び特開平2-204411等が知られている。しかしながら、いずれも低いpH（pH2.2～3.8）で長期間、沈殿や濁りなどの外観変化が起こらない安定な生薬エキス配合液剤は得られていない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、低いpH（pH2.2～3.8）でも長期間、沈殿や濁りなどの外観変化が起こらない安定な生薬エキス配合液剤を提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、生薬エキスを配合した液剤に、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール、又は、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを含

合することにより、pHを2.2～3.8においても長期間沈殿や濁りの生成を防止できることを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、（1）生薬エキス及びポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコールを含有し、pHが2.2～3.8である生薬エキス配合液剤である。（2）生薬エキス、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを含む、pHが2.2～3.8である生薬エキス配合液剤である。（3）pHが2.2～3.8である生薬エキス配合液剤において、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール又はポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを配合することを特徴とする生薬エキス配合液剤の安定化方法である。

【0006】本発明において用いられる生薬エキスとしては、オウギ、オウセイ、カイクジン、クコシ、ケイヒ、サンヤク、サイコ、サンシュユ、シゴカ、シャクヤク、ジャショウシ、シュクシャ、ジオウ、タイソウ、トウキ、トウチュウカソウ、トチュウ、トシシ、ニクジュヨウ、バクモンドウ、ハンピ、ロクジョウ、ブクリョウ、ムイラブアマ、ヨクイニンなどから抽出したエキスが挙げられる。中でもシゴカ、ニクジュヨウには特に有効である。各生薬エキスは、どのような方法で抽出されたものでもよく、例えば日本薬局方に示された方法により製造されたチンキ、流エキス、軟エキス、乾燥エキスなどが使用できる。

【0007】本発明におけるpHは、2.2～3.8において有効であるが、2.5～3.5が特に好ましい。

【0008】本発明に用いられるポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコールは、ポリプロピレングリコールに酸化エチレンを付加重合させた界面活性剤であり、オキシプロピレン鎖部とオキシエチレン鎖部の分子量の違いにより様々な種類がある。中でもポリオキシエチレン及びポリオキシプロピレンの重合度が105及び5又は160及び30であるPEP101（フロイント産業社製）又はプルロニックF68（旭電化工業社製）が用いられる。特にプルロニックF68が適している。配合量は、生薬エキス1に対して0.01～300の範囲で用いることができ、また液剤全量に対しては0.01～1.5重量%が好ましく、0.05～1重量%がさらに好ましい。

【0009】ポリビニルピロリドン（PVP）は、1-ビニル-2-ピロリドンの直鎖重合体であり、本発明には分子量に制限されずにPVP K15（平均分子量約1万）、PVP K30（平均分子量約4万）、PVP K90（平均分子量約120万）などが用いられる。配合量は、生薬エキス1に対して0.1～600の範囲で用いることができ、また液剤全量に対しては0.1～3.0重量%となるように配合するのが好ましく、0.5～2重量%がさらに好ましい。

【0010】本発明の低pHで安定な生薬エキス配合液剤は、例えばポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール又はポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを水に溶解し、これに生薬エキスの1種又は2種以上を添加し、攪拌する。必要に応じてpHを調整し、水を加えて全量とすることによって得られる。本発明の低pHで安定な生薬エキス配合液剤には、必要に応じてビタミン類、アミノ酸及びその塩類、甘味剤、保存剤、香料などを本発明の効果を損なわない範囲で配合できる。pH調整剤としては、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、酢酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リン酸、アスコルビン酸又はそれらの塩類、塩酸、水酸化ナトリウムなどを用いることができる。

#### 【0011】

【発明の効果】本発明の低pHで安定な生薬エキス配合液剤は、生薬エキスを配合した内服液剤においてポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール又は、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール及びポリビニルピロリドンを添加することにより低pHでも沈殿や濁りを生ずることなく、長期間の保存に安定な内服液剤を提供することが可能となった。

#### 【0012】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【0013】実施例1

2gのプルロニックF68を適量の精製水に溶解し、これにシゴカ乾燥エキス0.32g（原生薬換算8gに相当）を分散し、充分攪拌した後、クエン酸7gを加え溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.0に調整し、精製水にて全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

#### 【0014】実施例2

2gのプルロニックF68を適量の精製水に溶解し、これにニクジュウエキス1.82g（原生薬換算6gに相当）を分散し、充分攪拌した後、クエン酸7gを加え溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.5に調整し、精製水にて全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

#### 【0015】実施例3

0.5gのプルロニックF68及び15gのPVP K30を適量の精製水に溶解し、これにニクジュウエキス1.82g（原生薬換算6gに相当）、シゴカ0.24g（原生薬換算6gに相当）を分散し、充分攪拌した後、クエン酸7gを加え溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.5に調整し、精製水にて

全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

#### 【0016】実施例4

1gのプルロニックF68及び5gのPVP K30を適量の精製水に溶解し、これに、シゴカ乾燥エキス0.4g（原生薬換算10gに相当）、ハンピチンキ12.5mL（原生薬換算2.5gに相当）、冬虫夏草流エキス1mL（原生薬換算1gに相当）、硝酸チアミン100mg、リン酸リボフラビンナトリウム50mg、塩酸ピリドキシン50mg、タウリン10g、ニコチン酸アミド150mg、精製白糖160g、安息香酸ナトリウム650mg、ミックスフルーツフレーバー微量を添加し、充分攪拌後、クエン酸にてpH3.0に調整、精製水にて全量1Lとした。この水溶液をケイソウ土濾過し、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌し内服液剤とした。

#### 【0017】比較例1

5gのニコールHCO60を適量の80℃の精製水に加熱溶解した後、約60℃まで温度を下げる。これにシゴカ乾燥エキス0.32g（原生薬換算8gに相当）を分散し、充分攪拌した後、クエン酸7gを溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.0に調整し、精製水にて全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

#### 【0018】比較例2

シゴカ乾燥エキス0.32g（原生薬換算8gに相当）を適量の精製水に分散し、充分攪拌した後、クエン酸7gを溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.0に調整し、精製水にて全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

#### 【0019】比較例3

ニクジュウエキス1.82g（原生薬換算6gに相当）を精製水に分散し、充分攪拌した後、クエン酸を7g溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.5に調整し、精製水にて全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

#### 【0020】比較例4

ニクジュウエキス1.82g（原生薬換算6gに相当）、シゴカ0.24g（原生薬換算6gに相当）を適量の精製水に分散し、充分攪拌した後、クエン酸を7g溶解した。この水溶液を水酸化ナトリウム水溶液にてpH3.5に調整し、精製水にて全量1Lとした。不溶性物質を取り除き澄明な水溶液とするため、ケイソウ土濾過を行い、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌を行い試験溶液とした。

## 【0021】比較例5

シゴカ乾燥エキス0.4g（原生薬換算10gに相当）を適量の精製水に分散し十分に攪拌した後、ハンピチンキ12.5mL（原生薬換算2.5gに相当）、冬虫夏草流エキス1mL（原生薬換算1gに相当）、硝酸チアミン100mg、リン酸リボフラビンナトリウム50mg、塩酸ピリドキシン50mg、タウリン10g、ニコチン酸アミド150mg、精製白糖160g、安息香酸ナトリウム650mg、ミックスフルーツフレーバー微量を添加し、充分攪拌後、クエン酸にてpH3.0に調整、精製水にて全量1Lとした。この水溶液をケイソウ

土濾過し、ガラス瓶に充填後、加熱滅菌し比較溶液とした。

## 【0022】外観変化試験

実施例1～4及び比較例1～5で調製した試験溶液を65℃の条件下に保存し、外観の経時変化を観察した。結果は表1に示したように、比較例の試験液では濁り、沈殿の生成により外観に著しい変化が認められるのに対し、本発明の液剤では外観にほとんど変化は認められず安定性に優れていることが判った。

## 【0023】

## 【表1】

表1 外観変化の度合い

	製造直後	1週間	2週間	3週間	4週間	5週間
実施例1	—	—	—	—	—	—
実施例2	—	—	—	—	±	±
実施例3	—	—	—	—	—	—
実施例4	—	—	—	—	—	—
比較例1	—	—	—	+	++	++
比較例2	—	±	±	+	++	++
比較例3	—	±	+	++	++	++
比較例4	—	±	+	++	++	++
比較例5	—	±	+	++	++	++

外観変化の評価基準

- 濁り、沈殿を認めなかった。
- ± わずかに濁り、沈殿を認めた。
- +
- ++ 著しい濁り、沈殿を認めた。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA22 BB01 DD30Z  
 DD43Z EE16Q EE23Q FF61  
 FF63 FF64 GG45  
 4C088 AA04 AB12 AB16 AB33 AB37  
 AB40 AB41 AB48 AB58 AB59  
 AB77 AB81 AB84 AB85 AC04  
 AC05 AC06 AC11 AC13 AC18  
 AD01 AD09 AD12 AD13 AD14  
 AD19 BA03 BA04 BA08 MA02  
 MA06 MA07 NA03 ZC21